

*О. О. ТОЛСТИКОВА¹, С. Ф. АГАРКОВ²***СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕТАБОЛІЧНИЙ
СИНДРОМ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ**¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;²Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини <elena.tol709@i.ua>

Метаболічний синдром (МС) є актуальною проблемою і серйозним ризиком для здоров'я не тільки дорослих, але й дітей та підлітків. Поширення МС становить від 6 до 39 % залежно від застосовуваних критеріїв визначення. Велика кількість досліджень показала, що МС пов'язаний із збільшенням серцево-судинних захворювань у 2 рази та смертності від усіх чинників у 1,5 раза. Нині немає єдиної дефініції з приводу визначення МС для дітей та підлітків. Більшість авторів вважають необхідними для встановлення діагнозу такі ознаки: центральне ожиріння, порушення толерантності до глюкози (або цукровий діабет), артеріальна гіпертензія і дисліпідемія; кожен з цих чинників є серйозним ризиком серцево-судинних захворювань. Надлишкова маса тіла й ожиріння часто спостерігають у дітей і підлітків у найбільш розвинених країнах та в країнах, що розвиваються, поширення становить 20–35 %. Ряд авторів указують на необхідність сучасного адаптованого визначення МС у дітей і підлітків, для чого необхідно враховувати вікові та статевозалежні антропометричні, метаболічні і серцево-судинні параметри. Останнім часом встановлено зв'язок між МС і неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), а також гіперурикемією та порушеннями сну. Згідно із сучасними даними, НАЖХП і МС тісно пов'язані між собою, тому НАЖХП вважають проявом МС у печінці, при цьому резистентність до інсуліну є основною складовою патогенезу. Проведене дослідження показало, що у 66 % дітей з НАЖХП, підтвердженою біопсією, був МС, у 63 % – гіпертригліцеридемія, у 45 % – низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), у 40 % – гіпертензія і у 10 % – порушена толерантність до глюкози. Описано кореляцію між рівнями сироваткової сечової кислоти, МС і деякими його компонентами у дітей і підлітків. Гіперурикемія ініціює ендотеліальну дисфункцію за допомогою вазодилатації, викликаной дією інсуліну. Обструктивне апное під час сну пов'язане з МС у дітей і підлітків і його вважають одним з компонентів МС. У 59 % дітей з обструктивним апное під час сну відмічено ознаки МС. Такі біомаркери, як адипоцитокіни, є предметом сучасних досліджень, оскільки вони втягнені в патогенез МС. Нещодавно було ідентифіковано кілька адипоцитокінів і запальних цитокінів, що мають значну позитивну (лептин, хемерин, васпін, TNF α , IL-6 і IL-8) або негативну (адипонектин) асоціацію з факторами метаболічного ризику. Деякі з них можна розглядати як патофізіологічні чинники, що зв'язують ожиріння та його ускладнення, такі як інсулінорезистентність і НАЖХП. Епігенетика і гестаційне програмування є важливими питаннями у вирішенні проблеми МС у дітей та підлітків. Збільшується роль мікро-РНК у діагностиці, стратифікації і терапії МС. Раннє визначення факторів ризику, скринінг метаболічних порушень та виявлення нових методів лікування є основними цілями зниження захворюваності і смертності. Нині офіційно прийнятими підходами до лікування дітей та підлітків з МС є дієтичні зміни та фізична активність. Фармакологічна терапія і застосування баріатричної (метаболічної) хірургії є предметом дискусії, їх рекомендують підліткам в окремих випадках МС високого ризику.

Ключові слова: метаболічний синдром; епігенетика; адипоцитокіни; мікро-РНК; діти.

Вступ. У світі у 39 % населення віком до 18 років (38 % чоловіків та 40 % жінок) реєструють надлишкову масу тіла, у 13 % – ожиріння [6]. Надлишкову масу тіла й ожиріння часто спостерігають у дітей і підлітків в найбільш розвинених країнах та у країнах, що розвиваються; поширення становить 20–35 %. Хоча

поширення ожиріння в осіб молодого віку, стабілізується або навіть незначно знижується в деяких країнах, кількість підлітків з ожирінням усе ж збільшується [26]. Так, протягом 2002–2012 рр. майже вдвічі збільшилася кількість дітей з ожирінням в Україні. Серед загальної кількості цих дітей найбільша частка припадає на підлітків віком 15–17 років (51 %) [3].

Епідемія дитячого ожиріння тісно пов'язана з виникненням метаболічних захворювань [17]. Ожиріння є основним ризиком розвитку кардіопатології і тісно пов'язане із супутніми захворюваннями, такими як гіпертензія, дисліпідемія, гіперінсулінемія, цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [6, 17]. Поєднання цих захворювань широко відоме як метаболічний синдром (МС) [17, 66]. Поширення МС коливається від 6 до 39 % залежно від застосовуваних критеріїв визначення. У декількох епідеміологічних дослідженнях повідомлялося, що МС – це не тільки група декількох метаболічних ускладнень, пов'язаних з надлишковою жировою тканиною, а й важливий фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань [5, 7]. Множинний метааналіз показав, що МС пов'язаний із збільшенням серцево-судинних розладів у 2 рази і смертності від усіх чинників в 1,5 раза [39]. Останнім часом актуальним є питання визначення критеріїв встановлення діагнозу МС у дітей, підлітків і осіб молодого віку. Існує невизначеність щодо діагностики МС в педіатричній популяції, в основному через різні й суперечливі запропоновані визначення.

Мета дослідження – аналіз деяких достатньо нових компонентів метаболічного синдрому у дітей і підлітків.

Визначення та класичні компоненти метаболічного синдрому у дітей і підлітків Згідно з дослідженням американського ендокринолога Д. Рівена, МС – стан у дорослих з ожирінням, пов'язаний з інсулінорезистентністю, гіпертензією, дисліпідемією, порушенням толерантності до глюкози та іншими метаболічними розладами, що мають ризик виникнення атеросклеротичних і серцево-судинних захворювань [45]. Тоді виникла концепція МС, хоча розуміння патофізіології його розвитку ще до кінця не в'яснено специфічні метаболічні параметри, що розглядаються для визначення, залишаються суперечливими. Основними компонентами МС, у тому числі у дітей та підлітків, є центральне ожиріння, порушення вуглеводного обміну, гіпертензія і дисліпідемія. Разом з тим ряд авторів зазначають необхідність сучасного адаптованого визначення МС у дітей і підлітків, для чого необхідно враховувати вікові і статевозалежні антропометричні, метаболічні та серцево-судинні параметри. Важливо використовувати обмеження за віком і статтю як еталонні значення. У 2007 р. Т. Reinehr та співавт. [46] порівняли різні визначення МС у 1205 дітей і підлітків. Поширення МС істотно відрізнялося (від 6 до 39 %) залежно від використаних критеріїв. Однак дослідження підтвердили, що поширення МС серед дітей і підлітків збільшилося паралельно з епідемією ожиріння у цій віковій групі.

Ряд визначень МС у дітей та підлітків включають асоціації між МС і НАЖХП, гіперурикемією, обструктивним апное під час сну (АОС) та іншими потенційними біомаркерами ранньої ідентифікації пацієнтів з високим кардіометаболічним ризиком. Однак ці компоненти ще недостатньо часто враховують при дефініції МС. Крім того, вказано, що метаболічні та серцево-судинні ускладнення ожиріння вже були виявлені у дітей в препубертатному віці [3, 5, 25]. Таким чином, визначення МС слід застосовувати і в препубертатному періоді у дітей. Новий підхід був застосований W. Ahrens та співавт. [7], які розробили кількісну оцінку МС, використовуючи стандартизовані значення z-показника для різних параметрів. Щоб допомогти педіатрам виділити групу дітей, які потребують суворого контролю за розвитком МС, і тих, кому необхідне термінове втручання для корекції цього стану, автори запропонували два обмеження для різних параметрів, включених в оцінку. Поточні дані про швидкість поширення МС в педіатричній популяції і

спостереження МС, починаючи з дитячого віку до дорослого, повинні зумовити більш широке застосування програм скринінгу і втручання.

Додаткові компоненти МС у дітей і підлітків Крім визначених традиційних компонентів, НАЖХП, гіперурикемія і порушення сну обговорюють як важливі компоненти МС. Під час недавніх досліджень ці мар-

кери ідентифіковано як фактори сильного ризику порушення обміну речовин і як ранні ознаки серцево-судинних захворювань у дорослих і дітей. Патофізіологічні механізми цих станів характеризуються впливом ожиріння та резистентності до інсуліну на різні органи.

Протягом останнього десятиліття дослідження показали, що паралельно із збільшенням кількості випадків ожиріння в педіатричній популяції НАЖХП стала найпоширенішою формою захворювань печінки в дитячому віці [38]. Її поширення підвищилося за останні 20 років у понад 2 рази [14] та досягло серед дітей приблизно 10 %, в тому числі до 17 % серед підлітків і 40–70 % серед дітей і підлітків з ожирінням [14]. На розвиток НАЖХП впливають вік, стать, раса та етнічна належність [21, 38]. Епідеміологічні дослідження показали, що НАЖХП зустрічається в 2 рази частіше у хлопчиків, ніж у дівчаток [38]. Фізіологічний вміст ліпідів у печінці становить близько 5 %, тому інфільтрація жиру більше 5 %, підтверджена гістологічним дослідженням печінки і за відсутності надмірного споживання спиртних напоїв, вірусних, аутоімунних або викликаних лікарськими засобами захворювань печінки, визначають як стеатоз печінки [18, 38]. НАЖХП охоплює широкий спектр станів, починаючи від простого стеатозу і закінчуючи стеатогепатитом (НАСГ) з фіброзом або без нього. НАСГ може трансформуватися у цироз печінки або гепатоцелюлярну карциному та порталну гіпертензію [55]. Проте тільки у незначній кількості пацієнтів прогресують НАСГ і цироз печінки, що свідчить про важливу роль взаємодії між генетичною схильністю та факторами навколишнього середовища. Ранні теорії патогенезу НАЖХП і НАСГ ґрунтувалися на так званій гіпотезі двох влучень [59]. «Перше влучення» – накопичення печінкових тригліцеридів, або стеатоз, – підвищує сприйнятливість печінки до травми, викликаной «другим попаданням», що включає активізацію запальних цитокінів/адипокінів, мітохондріальну дисфункцію та окислювальний стрес, які призводять до розвитку стеатогепатиту і/або фіброзу. Проведені пізніше дослідження показали, що «гіпотеза двох влучень» може бути спрощенням основних патогенних механізмів. Тому більш доречно розглядати «гіпотезу про множинні влучення», що враховує додаткові чинники, які, безсумнівно, відіграють важливу роль в патогенезі НАЖХП. Ліпотоксичність адипоцитокінів, змінена проникність мітохондрій, сечова кислота, вироблення ендогенного спирту, активація зірчастих клітин, кишковий мікробіом, мікроелементи, система О-ацетилтрансферази, грелін, метаболізм вітаміну D, а також синдром обструктивного апное уві сні відіграють певну роль. Повідомлялося, що вони взаємодіють з персистуючим пошкодженням печінки, однак їх роль в розвитку НАСГ до кінця не вивчена [14, 59]. Згідно із сучасними даними, НАЖХП і МС тісно пов'язані між собою, тому НАЖХП описують як прояв МС в печінці [4, 35, 58], при цьому резистентність до інсуліну є основною складовою патогенезу. Недавнє дослідження показало, що у 66 % дітей з НАЖХП, підтвердженими результатами біопсії, був МС; у 63 % була гіпертригліцеридемія, у 45 % – низький рівень холестерину ЛПВЩ, у 40 % – гіпертензія і у 10 % – порушена толерантність до глюкози. Крім того, повідомлялося про зв'язок між гістологічними проявами захворювання і деякими компонентами МС [44]. Незважаючи на останні досягнення в розумінні дитячої НАЖХП, походження і наслідки цього стану дотепер невідомі [2, 8].

Надмірне споживання продуктів з високим вмістом пуринів або споживання фруктози безпосередньо пов'язані з підвищеним рівнем сечової кислоти в сироватці крові [63], що може викликати подагру і сечокам'яну хворобу, які також вважають

можливими компонентами МС, у тому числі у дітей та підлітків. Встановлено, що гіперурикемія патофізіологічно пов'язана з гіпертензією, хронічною хворобою нирок, застійною серцевою недостатністю, ЦД 2 та атеросклерозом. Важливо те, що фруктоза фосфорилується до фруктозо-1-фосфату, викликаючи виснаження внутрішньоклітинного фосфату інактивацією аденозинмонофосфатдезамінази, яка перетворює аденозинмонофосфат на інозинмонофосфат, інозин і сечову кислоту. Внаслідок цього внутрішньоклітинна сечова кислота в надмірній кількості виділяється в кровообіг [63]. Зазначено [25], що дієтична фруктоза спричинює збільшення печінкового ліпогенезу *de novo*, виникнення дисліпідемії, знижує чутливість до інсуліну і збільшує вісцеральне ожиріння. У багатьох дослідженнях описана кореляція між рівнями сироваткової сечової кислоти, МС і деякими його компонентами у дітей і підлітків [11, 25]. Зокрема, кожен приріст індексу маси тіла (ІМТ) на 1 кг/м² пов'язаний з підвищенням рівня сечової кислоти в сироватці крові на 5,74 мкмоль/л [63]. Ці результати підтверджено S. Pan та співавт. [43]. Крім того, товщина сонної інтими (відомий фактор ризику серцево-судинних захворювань) в значній мірі залежить від рівня сечової кислоти [42]. Це можна пояснити двома різними механізмами: 1) гіперурикемія ініціює ендотеліальну дисфункцію за допомогою вазодилатації, викликаной дією інсуліну; ця точка зору передбачає двоспрямований причинно-наслідковий ефект між гіперурикемією та гіперінсулінемією; 2) ксантин, що утворюється під час реакції активних форм кисню, спричинює окислювальні та запальні зміни в адипоцитах. Внутрішньоклітинна сечова кислота може викликати запальні ефекти й окислювальний стрес в адипоцитах та в судинних клітинах. Крім прооксидантного ефекту, сечова кислота відіграє важливу роль як основний позаклітинний антиоксидант крові [25]. Незважаючи на те, що дані про зв'язок між сечовою кислотою і НАЖХП суперечливі [11, 38, 56] і сечову кислоту не включено до діагностичних критеріїв МС, вона є важливим параметром з патофізіологічної точки зору [35] і її слід розглядати як додатковий діагностичний маркер МС [14, 60].

Останнім часом поширюється думка про те, що порушення сну (обмеження сну та ОАС) є факторами ризику ожиріння і кардіометаболічних змін [28]. Зв'язки між параметрами сну та факторами метаболічного ризику більш суперечливі у дітей і підлітків порівняно з дорослими. Проте хронічна коротка тривалість сну (менше 8 год) у дітей і підлітків, а також незадовільна або недостатня якість сну пов'язані з такими елементами МС, як підвищення артеріального тиску (АТ), імовірно, обумовлене пригніченням звичайного нічного зниження АТ, або резистентністю до інсуліну у дітей незалежно від ожиріння [39]. Проведене недавно дослідження показало, що різке скорочення сну збільшує споживання їжі у дітей дошкільного віку [39, 62]. Крім того, F. Wang та співавт. [62] показали, що як коротка, так і надмірна тривалість сну пов'язані з більш високим ризиком надлишкової маси тіла /ожиріння у дітей дошкільного віку з порушенням ліпідного профілю. Патофізіологічні шляхи для цих асоціацій нині невідомі, але рівень лептину і різний вміст раціону харчування, мабуть, відіграють особливу роль [28]. ОАС як поширене захворювання серед дорослих і підлітків з ожирінням характеризується періодичним звуженням і закриттям глотки під час сну [40], хрипінням і частим нічним пробудженням [14]. Це призводить до періодичної десатурації оксигемоглобіну, фрагментації сну та гіперкапнії [28]. Відомо, що ожиріння і специфічні жирові відкладення призводять до ОАС. Разом з тим ОАС, у свою чергу, може також призвести до ожиріння через розвиток денної сонливості, зниження активності та скорочення тривалості сну, а також внаслідок таких нейрогуморальних змін, як стійкість до дії анорексигенного гормону лептину. ОАС також пов'язане з МС у дітей і підлітків. Дослідження показало, що МС мав місце у 16 % дітей без ОАС і у 59 % дітей з ОАС. Аналогічно, згідно з результатами останніх досліджень, всі компоненти МС пов'язані з ОАС [28].

Адипоцитокіни та їх роль в патогенезі МС

Згідно із сучасними даними, жирова тканина виділяє кілька сотень різних факторів, які в сукупності називають адипоцитокінами. Вони включають класичні гормони (зокрема лептин), фактори росту (наприклад, інсуліноподібний фактор зросту-1 і фактор зросту, отриманий з тромбоцитів), медіатори запалення, ферменти та метаболіти (жирні кислоти). Жирова тканина постійно зазнає перехресних перешкод, які впливають на інші системи органів за допомогою продукування цих адипоцитокінів [19]. Змінений рівень адипоцитокінів було виявлено як спільну рису не тільки при ожирінні, але й при НАЖХП та МС у дітей і підлітків [8, 29]. Крім того, було зазначено, що адипоцитокіни відіграють роль у збільшенні, розмноженні, метаболізмі кісток, імунній відповіді, розвитку раку і в багатьох інших важливих біологічних процесах [29].

Лептин діє як аферентний сигнал насиченості, впливаючи на гіпоталамус, тим самим пригнічуючи споживання їжі і стимулюючи витрати енергії. Він відіграє важливу роль у контролі за запасами жиру в організмі за допомогою скоординованої регуляції харчової поведінки, обміну речовин, вегетативної нервової системи та енергетичного балансу організму. Результати досліджень свідчать про периферичну дію лептину, частково опосередковану взаємодією з іншими периферично діючими гормонами, такими як інсулін. Підвищений рівень циркулюючого лептину описано у дітей з ожирінням через збільшення жирової маси. Цим дітям не вдається знизити споживання їжі у відповідь на підвищення рівня ендогенного лептину. Зазначений парадокс відповіді розглядають як умову відносної стійкості до лептину [1, 9]. Периферична резистентність до лептину (особливо в скелетних м'язах) також пов'язана з резистентністю до інсуліну і розвитком НАЖХП та МС у дітей [29]. J. L. Josefson та співавт. [23] показали, що високий рівень лептину в материнській крові свідчить про народження малюка з підвищеним ризиком ожиріння. Однак більшість досліджень свідчить, що лептин і чутливість до нього рецепторів можуть бути важливішими щодо дефіциту енергії, ніж надмірної кількості енергії і МС [10].

Набагато перспективнішим в протидії МС є адипоцитокін адипонектин. Він є найсильнішим предиктором МС у дорослих і дітей [25]. Адипонектин виявляє глибоку корисну дію як антиатерогенна, антидіабетогенна та антипроліферативна молекула і тим самим захищає від розвитку ЦД 2 та серцево-судинних захворювань [51]. Адипонектин діє як барвник інсуліну з протизапальними й антиоксидантними властивостями, які є опосередкованими пригніченням фактора некрозу пухлини альфа (TNF α) та утворенням супероксидних радикалів. Низький рівень адипонектину в плазмі крові дітей і підлітків пов'язаний з ожирінням, інсулінорезистентністю, ЦД 2, підвищеним систолічним АТ, іншими маркерами серцево-судинних захворювань і підвищеним ризиком зловиясних новоутворень [29, 51]. Вплив резистину на чутливість до інсуліну розглядали як зв'язуючу ланку між ожирінням і резистентністю до інсуліну [10, 29], хоча його роль в розвитку резистентності до інсуліну, ЦД 2 і МС залишається невиясненою [29]. Дослідження підтвердили, що резистин бере участь в запальних процесах, таких як атеросклероз [9, 10]. Інший адипоцитокін – хемерин діє через хемоатрактантний білок, який пов'язує хемокіноподібний рецептор 1 (CMKLR1), що локалізується в адипоцитах, ендотеліальних і запальних клітинах. Він бере участь в адипогенезі, метаболізмі глюкози та ліпідів [27] з можливим зв'язком із збільшенням жирової маси і раннім профілем атерогенного ризику у дітей з ожирінням [33]. Було виявлено, що вміст хемерину збільшується в осіб з ожирінням і діабетом, особливо у дітей з ожирінням, з дефіцитом ергокальциферолу (вітамін D). Це істотно корелює з маркерами метаболічних і серцево-судинних порушень, запаленням та ендотеліальною дисфункцією [27]. Останнім часом рядом дослідників відмічено значне підвищення рівня хемерину у дітей з НАЖХП, що сприяло виявленню осіб із стеатозом [10].

Рівень циркулюючої нікотинамідфосфорибозилтрансферази (NAMPT) і однонуклеотидний поліморфізм (SNP) гена NAMPT непослідовно пов'язані з ожирінням. NAMPT впливає на метаболізм глюкози через його роль в регуляції стимульованої глюкозою секреції інсуліну в β -клітинах підшлункової залози [20]. NAMPT в значній мірі пов'язаний з декількома антропометричними параметрами (ІМТ, обвід талії і стегон) [20, 52], компонентами МС і запаленням [29] у дітей. Хоча Р. Kotnik та співавт. [29] не виявили жодного зв'язку між NAMPT і інсулінорезистентністю, Н. М. Salama та співавт. [52] встановили зв'язок між NAMPT й оцінкою гомеостатичної моделі з порушенням інсулінорезистентності (HOMA-IR). Фактор росту фібробластів-21 (FGF-21) переважно вивільняється печінкою і в незначній мірі білими та бурими жировими тканинами. FGF-21 має термогенний, антигіперглікемічний і антигіперліпідемічний ефекти. Дослідження *in vitro* та на тваринах показали, що він стимулює ліполіз в білій жировій тканині і кетогенез в печінці, покращує передачу сигналів інсуліну та вироблення глікогену в печінці і зменшує глюконеогенез. Крім того, FGF-21 може відігравати певну роль у корекції дисліпідемії [10, 64]. Рівень FGF-21 в сироватці збільшується у разі наявності жиру в печінці незалежно від розвитку ожиріння і вісцерального жиру, а також при резистентності до інсуліну. FGF-21 позитивно корелює з цитокератином 18 – новим надійним маркером клітинного апоптозу [10]. Крім цих адипоцитокінів, останніми роками виявлено велику кількість додаткових адипокінів, включаючи білок, що зв'язує адипоцити з жирними кислотами (A-FABP), білок 4, що зв'язує ретинол (RBP4), ліпокалін-2, оментин-1 та васпін [10, 12, 64]. Деякі з них можуть бути перспективними біомаркерами метаболічних порушень.

Гіперпластичне та гіпертрофічне збільшення кількості адипоцитів можна спостерігати при діаметрі, що перевищує максимальну швидкість дифузії кисню. Передбачають, що локальна гіпоксія, загибель клітин та інфільтрація макрофагів відбуваються послідовно і призводять до зміненого профілю секреції адипокінів з активацією запальних чинників, які спричиняють хронічне запалення невираженого ступеня, що спостерігається при ожирінні [11]. Незначне запалення може бути в основі, принаймні частково, кластеризації серцево-судинних факторів ризику [25]. Високочутливий С-реактивний білок (hsCRP), неспецифічний реагент гострої фази, є маркером незначного запалення і зазвичай його рівень підвищений у дітей з ожирінням і інсулінорезистентністю [64]. Разом з тим більшість досліджень у дітей не підтверджує, що hsCRP пов'язаний з інсулінорезистентністю або метаболічним ризиком, особливо у разі коригування аналізу з ІМТ [25]. Іншими основними учасниками запалення є TNF α , інтерлейкін 6 (IL-6), інтерлейкін 8 (IL-8) і резистин. Зокрема, при дослідженні TNF α отримано суперечливі результати. У ряді праць повідомлялося про значне підвищення експресії TNF α в жировій тканині при ожирінні у дорослих і сильну кореляцію з рівнем гіперінсулінемії, тоді як в інших дослідженнях відмічалось зниження рівня TNF α у дітей з ожирінням в препубертатному періоді [25, 51]. Вміст IL-6 і IL-8 підвищений у дітей з ожирінням і інсулінорезистентністю. Крім того, визначено пряму кореляцію між підвищенням рівня IL-6 і систолічним АТ [34, 53]. Вільні жирні кислоти, рівень яких підвищений при надмірному харчуванні й ожирінні, можуть безпосередньо активувати прозапальні реакції в ендотеліальних клітинах судин, адипоцитах і мієлоїдних клітинах і, отже, спричинити розвиток системного запалення [51].

Таким чином, нещодавно було ідентифіковано кілька адипоцитокінів і запальних цитокінів, що мають значну позитивну (лептин, хемерин, васпін, TNF α , IL-6 і IL-8) або негативну (адипонектин) асоціації з факторами метаболічного ризику. Деякі з них можна розглядати як патофізіологічні чинники, що пов'язують ожиріння і його ускладнення, такі як інсулінорезистентність і НАЖХП [25]. Однак дані про інші адипоцитокіни та їх роль у метаболізмі залишаються суперечливими і частково невідомими, особливо їх роль в дитинстві (резистин, NAMPT,

FGF-21, A-FABP, RBP4, ліпокалін-2, оментин-1, hsCRP), що обумовлює проведення подальших досліджень.

Епігенетика та програмування МС

Епігенетичні механізми стають посередниками, що зв'язують ранній вплив навколишнього середовища під час вагітності із запрограмованими змінами в експресії генів, які змінюють зростання і розвиток потомства [15]. Недавні дослідження показали, що епігенетичні механізми можуть становити більшу частину ініціації МС [31]. Знижена і підвищена маса тіла при народженні призводить до підвищеного ризику ожиріння у дітей та дорослих. Важливо зазначити, що ожиріння або збільшення маси тіла у матері під час вагітності пов'язано із збільшенням маси тіла новонароджених і підвищеним ризиком ожиріння та ЦД 2 у більш пізньому віці [31]. Концепція «гестаційного програмування» означає, що поживне, гормональне і метаболічне середовище (а також стрес, зниження фізичної активності та ендокринні порушення), що мають місце у матері, змінюють структуру органів, клітинні реакції та експресію генів, що в кінцевому результаті впливає на обмін речовин і фізіологію її потомства [49]. Епігенетичні зміни опосередковані метилюванням ДНК, модифікаціями гістонів, ремоделюванням хроматину і/або регуляторним зворотним зв'язком мікро-РНК [25]. Крім зовнішніх процесів, що виникають в результаті материнського фенотипу і пов'язаних з ними змін поживних речовин, що відбуваються під час кожної вагітності, в епігенетичній спадковості можуть також брати участь соматичні клітини або зародкова лінія, що включає материнські й батьківські лінії [15]. Хоча точні механізми ще не з'ясовано, опубліковано нові важливі дані (наприклад, мікро-РНК). Мікро-РНК (miR-NA, miR) – невеликі некодуючі молекули РНК [25], які містять близько 22 нуклеотидів, виявлені в багатьох організмах і в основному функціонують в пригніченні експресії генів. Ці молекули стали ключовими регуляторами обміну речовин [64]. Мікро-РНК описані як біомаркери для декількох захворювань, в тому числі і МС [19, 29]. Нещодавно були ідентифіковані різні мікро-РНК, пов'язані з ожирінням або його ускладненнями. Деякі види мікро-РНК, такі як miR-130 або miR-27b, регулюють адипогенне диференціювання, спрямовуючи експресію гамма-рецептора, який активується проліфератором пероксисоми (PPAR γ), головного регулятора адипогенезу [19, 47]. Тієї самої лінії miR-125b-5p, яка активується під час адипогенезу, пригнічує антиадипогенну матриксну металопротеїназу 11 і безпосередньо інгібує сам адипогенез [48]. Y. Zhang та співавт. [64] показали, що висока надекспресія miR-378, мабуть, запобігає і лікує ожиріння, активуючи цикл м'язового пірувату-фосфоенолпірувату і посилюючи ліполіз в жировій тканині. Крім того, X. Jiang та співавт. [22] виявили, що експресія miR-378 в адипоцитах людини активує адипокіни (IL-6, TNF α , лептин і вільні жирні кислоти). Під час експериментів отримано результати, що ожиріння викликає надекспресію miR-143, яка пригнічує стимульовану інсуліном активізацію АКТ, що призводить до порушення метаболізму глюкози [41]. MiR-29a, яка активується в скелетних м'язах щурів з внутрішньоутробним обмеженням зростання, може пригнічувати PPAR δ і призводити до зниження інсулінозалежного поглинання глюкози та продукування АТФ. Надекспресія MiR-29a також викликає зниження рівня транспортера глюкози 4 (GLUT 4) і може спричинити розвиток резистентності до інсуліну [65]. Велику кількість мікро-РНК було ідентифіковано як важливі фактори в патогенезі резистентності до інсуліну шляхом впливу на розвиток β -клітин підшлункової залози, біосинтезу інсуліну, секреції інсуліну або шляхом взаємодії із сигнальними шляхами інсуліну [41]. Крім того, виявлено, що деякі мікроРНК пов'язані з ендотеліальною дисфункцією [24], змінами рівня ліпідів у сироватці крові [13, 30, 37], запаленням [53] та іншими додатковими маркерами метаболічної дисфункції у дітей [24]. Цікаво, що більша кількість деяких мікроРНК активніша в гіпоталамусі, що свідчить про головну роль гіпоталамічної регуляції споживання енергії,

витрат і контролю за масою тіла [37]. Хоча ще є багато питань, мікро-РНК є цікавою, новою і перспективною галуззю досліджень, що швидко розвивається. Вони мають потенціал для використання в діагностиці, стратифікації і терапії метаболічних захворювань [19].

**Сучасні стандарти
діагностики, терапії
та профілактики МС
у дітей і підлітків**

Ряд недавніх досліджень підтверджують думку про те, що рання діагностика і успішне лікування є першими кроками щодо зниження захворюваності та смертності, пов'язаних з МС [42, 50]. На ризик розвитку МС впливають генетика й епігенетика (гестаційне програмування та епігенетична спадковість), він пов'язаний з масою тіла дитини при народженні та раннім розвитком ожиріння [54]. Незалежно від цих факторів надмірне харчування, низька фізична активність, соціальне і фізичне середовище, суспільство та ендокринні розлади впливають на формування МС. Виявлення дітей високого ризику сприятиме впровадженню адекватних програм скринінгу МС і його окремих компонентів на ранній стадії життя. Скринінг повинен включати вимірювання ІМТ і обводу талії, АТ, ліпідного профілю, рівня глюкози в сироватці крові та орального тесту на толерантність до глюкози [36]. Отримані результати необхідно інтерпретувати відповідно до зазначених показників, характерних для віку, статі і раси. Хоча в різних довідниках запропоновано кілька підходів до лікування МС протягом останнього десятиліття, нині немає спеціальної терапії. Проте у всіх рекомендаціях вказано на важливість змін способу життя, що характеризується програмою харчування, яка відповідає віку, і регулярною фізичною активністю [25]. У деяких дослідженнях повідомляється, що навіть у разі відсутності втрати маси тіла зміни способу життя можуть мати позитивний вплив на компоненти МС [57]. Інші дослідники вказують, що поліпшення атерогенного профілю і резистентності до інсуліну досягається тільки у випадку, якщо ІМТ-SDS знижується як мінімум на 0,5 протягом одного року [25]. Досвід свідчить, що модифікації способу життя нелегко досягти в клінічній практиці і, як правило, її недостатньо для отримання цільового значення корекції деяких станів. Цей факт підтверджує необхідність використання фармакологічних втручань, здатних контролювати АТ, дисліпідемію, порушення метаболізму глюкози та інші відхилення, пов'язані з МС [61]. У різних дослідженнях повідомлялося, що метформін може покращувати чутливість до інсуліну та ІМТ у підлітків без діабету, у яких має місце ожиріння, з клінічним фенотипом нормоглікемії та гіперінсулінемії [25, 57]. Використання цього препарату розглядають як доповнення до програм способу життя. При дисліпідемії і гіпертензії застосування статинів і антигіпертензивних препаратів слід розглядати в деяких випадках у дітей та підлітків з дуже високим ризиком і нездатністю реагувати на зміни способу життя [25, 42].

Баріатрична (метаболічна) хірургія є однією з найбільш перспективних і ефективних процедур для лікування ожиріння у дорослих, а також у підлітків [16]. Метаболічна хірургія приводить до тривалої втрати маси тіла і поліпшення багатьох пов'язаних з ожирінням станів, таких як ЦД 2, гіпертензія, синдром обструктивного апное уві сні і НАЖХП [15, 16]. Хоча хірургічне втручання сприяє втраті маси тіла, фізичному покращанню здоров'я і психосоціального стану, ще недостатньо знань про віддалені результати у підлітків. З урахуванням цих аспектів, метаболічну хірургію слід розглядати тільки у виняткових випадках для підлітків з ожирінням у разі фізичної зрілості та відсутності результатів 6-місячного міждисциплінарного втручання в спосіб життя. Хоча нині є кілька підходів до лікування МС, очевидно, необхідні подальші контрольовані випробування, специфічні для педіатричних груп, для кращої оцінки їх ефективності з метою боротьби з ожирінням, резистентністю до інсуліну та іншими станами, пов'язаними з МС.

Висновок. Останніми роками різко збільшилась кількість публікацій, присвячених аспектам і значенню МС у дітей і підлітків. Проте визначення МС в педіатрії залишається предметом постійних дискусій. Можливість використання нових компонентів (НАЖХП, гіперурикемія, ОАС) у стандартному визначенні МС є однією з актуальних тем в цій галузі. Разом з тим мікроРНК слід розглядати як новий і ефективний інструмент для діагностики і стратифікації МС та як потенційна терапевтична мішень. Проте пошук більш ефективних заходів профілактики і лікування МС триває. Дієта і фізична активність є основними етапами терапії МС. Однак останніми роками було випробувано сучасні терапевтичні підходи з метою оптимізації лікування цих пацієнтів.

Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. *Агарков С. Ф., Толстикова Е. А.* Сравнительная оценка липидограммы, лептин- и адипонектинемии у подростков и лиц молодого возраста с метаболическим синдромом // *Здоровье ребёнка*. – 2015. – № 7. – С. 93–96. – http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2015_7_18
1. *Agarkov S. F., Tolstikova E. A.* Sravnitel'naya ocenka lipidogrammy, leptin- i adiponektinemii u podrostkov i lic mladogo vozrasta s metabolicheskim sindromom // *Zdorov'e rebyonka*. – 2015. – № 7. – P. 93–96. – http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2015_7_18
2. *Бокова Т. А.* Неалкогольная жировая болезнь печени у детей с ожирением и метаболическим синдромом // *Лечащий врач*. – 2019. – № 1. – С. 28–31.
2. *Bokova T. A.* Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni u detej s ozhirenijem i metabolicheskim sindromom // *Lechashchij vrach*. – 2019. – № 1. – P. 28–31.
3. *Зелінська Н. Б.* Метаболічний синдром у дітей // *Здоров'я України*. – 2013. – № 6. – С. 48–51.
3. *Zelins'ka N. B.* Metabolichnij sindrom u ditej // *Zdorov'ya Ukraini*. – 2013. – Tematichnij nomer. Cherven'. – P. 48–51.
4. *Пархоменко Л. К., Страшок Л. А., Бузницкая Е. В.* и др. Неалкогольная жировая болезнь печени – компонент метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте // *Соврем. педиатрия*. – 2014. – № 2. – С. 107–110. – http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2014_2_22
4. *Parhomenko L. K., Strashok L. A., Buznickaya E. V.* i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni – komponent metabolicheskogo sindroma v detskom i podrostkovom vozraste // *Sovrem. pediatriya*. – 2014. – № 2. – P. 107–110. – http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2014_2_22
5. *Толстикова Е. А.* Метаболический синдром у детей и подростков (ч. 1) // *3 турботою про дитину*. – 2015. – Т. 4, Вип. 54. – С. 12–15.
5. *Tolstikova E. A.* Metabolicheskij sindrom u detej i podrostkov (ch. 1) // *Z turbotoyu pro ditinu*. – 2015. – Т. 4, Вип. 54. – P. 12–15.
6. *Тронько М. Д.* Виклики та реалії сучасної ендокринологічної служби: фундаментальна та прикладна наука в клінічній ендокринології // *Здоров'я України*. – 2019. – Вип. 46, № 2. – С. 24–26.
6. *Tron'ko M. D.* Vikliki ta realii suchasnoi endokrinologichnoi sluzhbi: fundamental'na ta prikladna nauka v klinichnij endokrinologii // *Zdorov'ya Ukraini*. – 2019. – Вип. 46, № 2. – P. 24–26.
7. *Ahrens W., Moreno L. A., Marild S.* et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study // *Int. J. Obes (Lond)*. – 2014. – N 38 (Suppl 2). – P. 14.
8. *Alterio A., Alisi A., Liccardo D., Nobili V.* Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle // *Horm. Res. – Paediatr*. – 2014. – N 82. – P. 283–289.
9. *Balogopal P., de Ferranti S. D., Cook S.* et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth // *Circulation*. – 2011. – N 23. – P. 2749–2769.
10. *Barraco G. M., Luciano R., Semeraro M.* et al. Recently discovered adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity // *Int. J. Mol. Sci*. – 2014. – N 15. – P. 760–776.
11. *Cardoso A. S., Gonzaga N. C., Medeiros C. C. M., Carvalho D. F.* Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and Non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents // *J. Pediatr (Rio J)*. – 2013. – N 89. – P. 412–418.
12. *Catli G., Anik A., Abaci A.* et al. Low omentin-1 levels are related with clinical and metabolic parameters in obese children // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2013. – Vol. 121. – P. 595–600.

13. *Chen W. M., Sheu W. H., Tseng P. C.* et al. Modulation of microRNA expression in subjects with metabolic syndrome and decrease of cholesterol efflux from macrophages via microRNA-33-mediated attenuation of ATP-binding cassette transporter A1 expression by statins // *PLoS One.* – 2016. – N 11. – P. e0154672.
14. *Clemente M. G., Mandato C., Poeta M., Vajro P.* Pediatric Non-alcoholic fatty liver disease: recent solutions, unresolved issues, and future research directions // *World. J. Gastroenterol.* – 2016. – N 22. – P. 8078–8093.
15. *Desai M., Jellyman J. K., Ross M. G.* Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome // *Int. J. Obes (Lond).* – 2015. – Vol. 39. – P. 633–641.
16. *Desai N. K., Wulkan M. L., Inge T. H.* Update on adolescent bariatric surgery // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2016. – Vol. 45. – P. 667–676.
17. *Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z.* The metabolic syndrome // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 1415–1428.
18. *Elizondo-Montemayor L., Ugalde-Casas P. A., Lam-Franco L.* et al. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2014. – N 8. – P. 87.
19. *Fischer-Posovszky P., Roos J., Kotnik P.* et al. Functional significance and predictive value of microRNAs in pediatric obesity: tiny molecules with huge impact? // *Horm. Res. Paediatr.* – 2016. – Vol. 86. – P. 3–10.
20. *Garten A., Schuster S., Penke M.* et al. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2015. – N 11. – P. 535–546.
21. *Giorgio V., Prono F., Graziano F., Nobili V.* Pediatric Non alcoholic fatty liver disease: old and New concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets // *BMC Pediatr.* – 2013. – N 13. – P. 40.
22. *Jiang X., Xue M., Fu Z.* et al. Insight into the effects of adipose tissue inflammation factors on miR-378 expression and the underlying mechanism // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2014. – Vol. 33. – P. 1778–1788.
23. *Josefson J. L., Zeiss D. M., Rademaker A. W., Metzger B. E.* Maternal leptin predicts adiposity of the Neonate // *Horm. Res. Paediatr.* – 2014. – Vol. 81. – P. 13–19.
24. *Khalyfa A., Kheirandish-Gozal L., Bhattacharjee R.* et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers of endothelial dysfunction in obese children // *Chest.* – 2016. – Vol. 149. – P. 786–800.
25. *Khan A., Choudhury N., Uddin S.* et al. Longitudinal trends in global obesity research and collaboration: a review using bibliometric metadata // *Obes. Rev.* – 2016. – Vol. 17. – P. 377–385.
26. *Kiess W., Penke M., Sergeev E.* et al. Childhood obesity at the crossroads // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 28. – P. 481–484.
27. *Klusek-Oksiuta M., Bialokoz-Kalinowska I., Tarasow E.* et al. Chemerin as a Novel Non-invasive serum marker of intrahepatic lipid content in obese children // *Ital. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 40. – P. 84.
28. *Koren D., Dumin M., Gozal D.* Role of sleep quality in the metabolic syndrome // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2016. – N 9. – P. 281–310.
29. *Kotnik P., Fischer P. P., Wabitsch M.* Endocrine and metabolic effects of adipose tissue in children and adolescents // *Zdr. Varst.* – 2015. – Vol. 54. – P. 131–138.
30. *Krause B. J., Carrasco-Wong I., Dominguez A.* et al. Micro-RNAs Let7e and 126 in plasma as markers of metabolic dysfunction in 10 to 12 years old children // *PLoS One.* – 2015. – N 10. – P. 128–140.
31. *Kunes J., Vaneckova I., Mikulaskova B.* et al. Epigenetics and a New look on metabolic syndrome // *Physiol. Res.* – 2015. – Vol. 64. – P. 611–620.
32. *Lakshman R., Elks C. E., Ong K. K.* Childhood obesity // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 1770–1779.
33. *Landgraf K., Friebe D., Ullrich T.* et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 556–564.
34. *De Las Heras J., Lee S., Bacha F.* et al. Cross-sectional association between blood pressure, in vivo insulin sensitivity and adiponectin in overweight adolescents // *Horm. Res. Paediatr.* – 2011. – Vol. 76. – P. 379–385.
35. *Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G.* et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome // *Dig. Liver. Dis.* – 2015. – Vol. 47. – P. 181–190.
36. *Marcovecchio M. L., Chiarelli F.* Metabolic syndrome in youth: chimera or useful concept? // *Curr. Diab. Rep.* – 2013. – N 13. – P. 56–62.

37. Martino F., Carlomosti F., Avitabile D. et al. Circulating miR-33a and miR-33b are up-regulated in familial hypercholesterolaemia in paediatric age // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2015. – Vol. 129. – P. 963–972.
38. Marzuillo P., Miraglia del Giudice E., Santoro N. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 7347–7355.
39. Mottillo S., Filion K. B., Genest J. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 1113–1132.
40. Mullins E. N., Miller A. L., Cherian S. S. et al. Acute sleep restriction increases dietary intake in preschool-age children // *J. Sleep. Res.* – 2017. – Vol. 26. – P. 48–54.
41. Omran A., Elimam D., Yin F. MicroRNAs: New insights into chronic childhood diseases // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Vol. 29. – P. 18–26.
42. Pacifico L., Anania C., Martino F. et al. Management of metabolic syndrome in children and adolescents // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 21. – P. 455–466.
43. Pan S., He C. H., Ma Y. T. et al. Serum uric acid levels are associated with high blood pressure in Chinese children and adolescents aged 10–15 years // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32. – P. 998–1004.
44. Penke M., Kiess W., Giorgis T. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 29. – P. 1329–1330.
45. Reaven G. M. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121. – P. 1283–1288.
46. Reinehr T., de Sousa G., Toschke A. M., Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach // *Arch. Dis. Child.* – 2007. – Vol. 92. – P. 1067–1072.
47. Rocic P. Can microRNAs be biomarkers or targets for therapy of ischemic coronary artery disease in metabolic syndrome? // *Curr. Drug. Targets.* – 2016. – DOI: 10.2174/13894501176666160201113734.
48. Rockstroh D., Loffler D., Kiess W. Regulation of human adipogenesis by miR125b-5p // *Adipocyte.* – 2016. – N 5. – P. 283–297.
49. Ross M. G., Desai M. Developmental programming of offspring obesity, adipogenesis, and appetite // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 56. – P. 529–536.
50. Royall D., Brauer P., Bjorklund L. et al. Development of a dietary management care map for metabolic syndrome // *Can. J. Diet. Pract. Res.* – 2014. – Vol. 75. – P. 132–139.
51. Rubin D. A., McMurray R. G., Hackney A. C., Harrell J. S. Relationship between cardiovascular risk factors and adipokines in adolescents // *Horm. Res. Paediatr.* – 2011. – Vol. 76. – P. 123–129.
52. Salama H. M., Galal A., Motawie A. A. et al. Adipokines vaspin and visfatin in obese children // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2015. – N 3. – P. 563–566.
53. Shi C., Zhu L., Chen X. et al. IL-6 and TNF-alpha induced obesity-related inflammatory response through transcriptional regulation of miR-146b // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2014. – Vol. 34. – P. 342–348.
54. Smith C. J., Ryckman K. K. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2015. – N 8. – P. 295–302.
55. Singer C., Stancu P., Coşoveanu S., Botu A. Non-alcoholic fatty liver disease in children // *Curr. Health. Sci. J.* – 2014. – Vol. 40. – P. 170–176.
56. Sirota J. C., McFann K., Targher G. et al. Elevated serum uric acid levels are associated with Non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey // *Metabolism.* – 2013. – Vol. 62. – P. 392–399.
57. Srinivasan S., Ambler G. R., La Baur et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 2074–2080.
58. Sundaram S. S., Zeitler P., Nadeau K. The metabolic syndrome and Non-alcoholic fatty liver disease in children // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2009. – Vol. 21. – P. 529–535.
59. Uppal V., Mansoor S., Furiya K. Pediatric Non-alcoholic fatty liver disease // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2016. – Vol. 18. – P. 18–24.
60. Viazzi F., Antolini L., Giussani M. et al. Serum uric acid and blood pressure in children at cardiovascular risk // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 132. – P. 93–99.
61. Vishnu A., Gurka M. J., De Boer M. D. The severity of the metabolic syndrome increases over time within individuals, independent of baseline metabolic syndrome status and medication

- use: Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 243. – P. 278–285.
62. Wang F., Liu H., Wan Y. et al. Sleep duration and overweight/obesity in preschool-aged children: a prospective study of up to 48,922 children of the Jiaxing birth cohort // *Sleep*. – 2016. – Vol. 39. – P. 2013–2019.
63. Zhang M.-C., Li M., Mao J.-F., Yi L.-D.-S. Relationship between serum uric acid level and metabolic syndrome in Uyghur children and adolescents with overweight or obesity // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2014. – N 16. – P. 878–882.
64. Zhang Y., Li C., Li H. et al. miR-378 Activates the pyruvate-PEP futile cycle and enhances lipolysis to ameliorate obesity in mice // *EBioMedicine*. – 2016. – N 5. – P. 93–104.
65. Zhou Y., Gu P., Shi W. et al. MicroRNA-29a induces insulin resistance by targeting PPARdelta in skeletal muscle cells // *Int. J. Mol. Med*. – 2016. – Vol. 37. – P. 931–938.
66. Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report // *Pediatric. Deabetes*. – 2007. – Vol. 8, N 5. – P. 299–306.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Е. А. Толстикова, С. Ф. Азарков (Днепр)

Метаболический синдром (МС) является все возрастающей проблемой и серьёзным риском для здоровья не только взрослых, но и детей и подростков. Распространённость метаболического синдрома колеблется от 6 до 39 % в зависимости от применяемых критериев определения. Большое количество исследований показали, что МС связан с 2-кратным увеличением сердечно-сосудистых расстройств и 1,5-кратным увеличением смертности. На сегодняшний день нет единой дефиниции МС для детей и подростков. Однако большинство авторов согласны с необходимыми для установления диагноза компонентами: центральное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе (или сахарный диабет), артериальная гипертензия и дислипидемия, каждый из которых представляет серьёзный риск для сердечно-сосудистых заболеваний. Избыточную массу тела и ожирение часто наблюдают у детей и подростков в наиболее развитых и развивающихся странах с распространённостью от 20 до 35 %. Ряд авторов подчёркивают необходимость современного адаптированного определения МС у детей и подростков. Для этого необходимо учитывать возрастные и полозависимые антропометрические, метаболические и сердечно-сосудистые параметры. В последнее время была установлена связь между метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, а также гиперурикемией и нарушениями сна. Согласно современным данным, НАЖБП и МС тесно связаны между собой, так что НАЖБП описывается как проявление МС в печени, при этом резистентность к инсулину является решающим моментом патогенеза. Недавнее исследование показало, что у 66 % детей с НАЖБП, подтвержденным биопсией, был МС, 63 % имели гипертриглицеридемию, у 45 % – низкий уровень холестерина ЛПВП, 40 % страдали гипертензией и у 10 % нарушена толерантность к глюкозе. Описана корреляция между уровнями сывороточной мочевой кислоты, МС и некоторыми его компонентами у детей и подростков. Гиперурикемия инициирует эндотелиальную дисфункцию с помощью вазодилатации, вызванной действием инсулина. Обструктивное апноэ во сне связано с МС у детей и подростков и описывается как один из компонентов МС. У 59 % детей с обструктивным апноэ во сне отмечены признаки метаболического синдрома. Биомаркёры, такие как адипоцитокины, являются предметом современных исследований, так как они втянуты в патогенез МС. Недавно было идентифицировано несколько адипоцитокinov и воспалительных цитокинов, имеющих значительную положительную (лептин, хемерин, васпин, TNF α , IL-6 и IL-8) или отрицательную (адипонектин) ассоциацию с факторами метаболического риска. Некоторые из них могут рассматриваться как патофизиологические факторы, связывающие ожирение и его осложнения, такие как инсулинорезистентность и НАЖХП. Эпигенетика и гестационное программирование являются важными вопросами в решении проблемы МС у детей и подростков. Всё больше возрастает роль микро-РНК в диагностике, стратификации и терапии МС. Раннее определение факторов риска, скрининг метаболических нарушений и разработка новых методов лечения являются основными целями снижения заболеваемости и смертности. В настоящее время официально принятыми подходами в лечении детей и подростков МС являются диетические изменения и физическая активность. Фарма-

кологическая терапия и применение бариатрической (метаболической) хирургии является предметом дискуссии и их рекомендуют у подростков в отдельных случаях МС высокого риска.

Ключевые слова: метаболічний синдром; епігенетика; адипоцитокіни; мікро-РНК; діти.

MODERN VIEWS ON METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

O. O. Tolstikova¹, S. F. Aharkov² (Dnipro, Ukraine)

¹SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»;

²Dnipro Medical Institute of Traditional and Nontraditional medicine

Metabolic syndrome (MS) is a growing serious health risk in adults, children and adolescents. The prevalence of metabolic syndrome ranges from 6 to 39 % depending on the criteria used. Multiple data have shown that MS is associated with a 2-fold increase in cardiovascular disorders and a 1.5-fold increase in all cause mortality. To date, there is no single definition regarding MS for children and adolescents. However, most authors agree with the components needed to diagnose such as central obesity, impaired glucose tolerance (or diabetes), hypertension, and dyslipidemia; each of which presents a serious risk of cardiovascular disease. Overweight and obesity are often seen in children and adolescents in the developed and developing countries with a prevalence of 20–35 %. A number of authors have emphasized the need for a modern adapted definition of MS in children and adolescents. For this purpose, it is necessary to take into account age and sex-dependent anthropometric, metabolic and cardiovascular parameters. Recently, a link has been established between metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease, as well as hyperuricemia and sleep disorders. According to current data, NAFLD and MS are closely related, so NAFLD is described as a manifestation of MS in the liver, with insulin resistance being the driving force of pathogenesis. A recent study found that 66 % of children with NAFLD confirmed by biopsy had MS, 63 % had hypertriglyceridemia, 45 % had low HDL cholesterol, 40 % had hypertension, and 10 % had impaired glucose tolerance. The correlation between levels of serum uric acid, MS and some of its components in children and adolescents is described. Hyperuricemia triggers endothelial dysfunction via vasodilation caused by insulin action. Obstructive sleep apnea is associated with MS in children and adolescents and is described as one of the components of MS. In 59 % of children with obstructive sleep apnea, signs of metabolic syndrome are noted. Biomarkers, such as adipocytokines, have been the subject of current research as they are implicated in the pathogenesis of MS. Recently, several adipocytokines and inflammatory cytokines have been identified that have significant positive (leptin, hemerin, vaspine, TNF α , IL-6, and IL-8) or Negative (adiponectin) associations with metabolic risk factors. Some may be considered pathophysiological factors that link obesity and its complications, such as insulin resistance and NAFLD. Epigenetics and gestational programming are important issues in addressing MS in children and adolescents. The role of micro-RNA in the diagnosis, stratification and therapy of MS is increasing. Early identification of risk factors, screening for metabolic disorders and the identification of new treatments are the primary goals of reducing morbidity and mortality. Currently, officially accepted approaches to treating children and adolescents with MS are dietary changes and physical activity. Pharmacological therapy and the use of bariatric (metabolic) surgery is a topic of discussion and is recommended for adolescents in some cases of high-risk MS.

Key words: metabolic syndrome; epigenetics; adipocytokines; micro-RNA; children.